Aus der Klinik für innere Krankheiten
Dr. Hans Gillmeister
Berlin.

Über die Addison'sche Erkrankung beim Kinde.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

vorgelegt

von

Klaus Wrede
aus Berlin-Dahlem

Tag der Promotion:
10. Dezember 1940

Berlin-Schöneberg
Buchdruckerei und Verlag Hans Kegel
1940

M 323

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Herrn Oberregierungs- und Baurat Ernst Schuppan
in Dankbarkeit gewidmet.

Vorwort.

Die Untersuchungsergebnisse und die Literatur zu dieser Arbeit wurden im Jahre 1938/39 gesammelt. Die Arbeit wurde geschrieben an der Westfront im Jahre 1940. Aus diesem Grunde konnten die letzten Abschnitte der Arbeit nicht mit der Ausführlichkeit abgefaßt werden, wie es ursprünglich geplant war

Aus der Geschichte der Nebenierenforschung.

Die Anfänge der Nebennierenforschung lassen sich weit zurück verfolgen; denn schon aus dem Jahre 1563 haben wir die erste Beschreibung der Nebenniere von Bartholomäus Eustachius. Die erste genaue Beschreibung der menschlichen Nebenniere stammt von B. Winslow aus dem Jahre 1752. Um die Mitte des 19. Jahrhunderts fanden vor allem deutsche Anatomen, wie Henle, Pappenheim u. a., daß bei den höheren Wirbeltieren und so auch beim Menschen, die Rinde und das Mark der Nebenniere zwei verschiedene Organe seien. Aber all diese Forschungen brachten noch keine Erklärung der Funktion und somit physiologischen Bedeutung dieses Organs. Eine Wandlung trat darin erst ein, als der englische Kliniker Thomas Addison 1855 das klinische Bild der später nach ihm benannten Krankheit schilderte. Er wies nämlich schon damals darauf hin, daß es sich in den meisten Fällen hierbei um eine Tuberkulose der Nebennieren handelte. Dieser Hinweis war aber auch der Anlaß zu den umfangreichen tierexperimentellen Nebennierenforschungen der Physiologen. Schon ein Jahr nach Addison's Veröffentlichung versuchte Brown Séquard durch Extirpation der Nebennieren ein der klinischen Nebenniereninsuffizienz ähnliches Bild zu erzeugen. Es wies dabei die Unentbehrlichkeit der Nebennieren für das Leben der Wirbeltiere nach. Diese klare Beobachtung wurde nun in den folgenden Jahren von den verschiedensten Forschern nachgeprüft und teils bestätigt, teils verworfen. Schließlich aber setzte sich die Auffassung von der Lebensnotwendigkeit der Nebennieren durch, als man in ein-

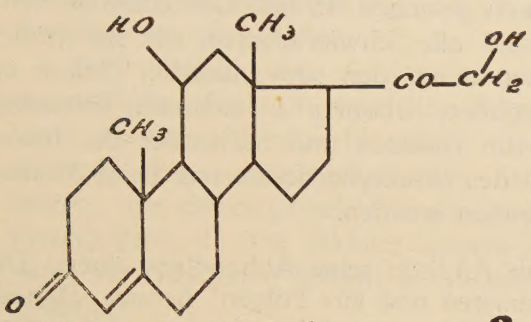
wandfreien Versuchen die Wirkung accessorischer Nebennieren ausgeschlossen hatte. Nebennierenlose Tiere starben bei Fehlen von accessorischen Nebennieren ausnahmslos.

Um die Jahrhundertwende kam nun die Nebennierenforschung auf ein totes Gleis. Die Entdeckung der pharmakologischen Wirkung von Nebennierenmarkextrakten und die Reindarstellung des Adrenalins 1901 durch den Japaner Takamine führten zu einer Ueberschätzung dieses Stoffes. Die dauernden Mißerfolge der Adrenalintherapie beim Morbus Addison wiesen darauf hin, daß nicht Adrenalin, sondern ein anderes, in der Nebennierenrinde gebildetes Hormon, der lebenswichtige Stoff sein müsse. In den letzten Jahren gelang amerikanischen Forschern — Hartmann, Swingle, Pfiffner u. a. — einwandfrei der Nachweis der lebensverlängernden Wirkung von Nebennierenrindenauszügen bei nebennierenlosen Tieren und Addison-Kranken. Eine große Zahl von Experimenten und auch klinischen Versuchen hat nunmehr im Laufe von zehn Jahren klar bewiesen, daß der Entzug des Rindenextraktes bei nebennierenlosen Tieren oder Addison-Kranken tötlich, die Injektion aber lebensverlängernd wirkt.

Der Therapie aber stellten sich erhebliche Schwierigkeiten entgegen, da bei der Gewinnung von Organextrakten der Gehalt an wirksamer Substanz sehr schwankend war und deshalb therapeutische Mißerfolge einsetzen mußten. Erst als es gelungen war, den wirksamen lebenswichtigen Stoff zu isolieren, war ein neuer Weg für die Nebennierenrinden-Hormonbehandlung gewiesen.

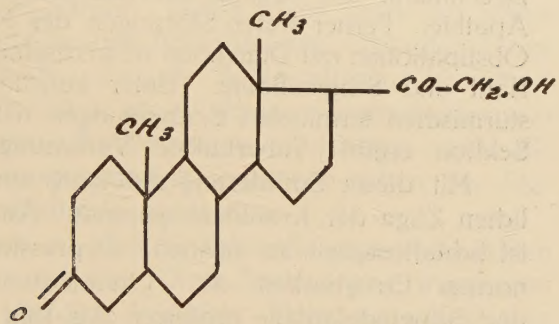
1936 gelang es Reichstein u. a., das Nebennierenrinden-Hormon rein darzustellen. Die wirksame Substanz gehört in die Gruppe der Sterine. Als Konstitutionsformel des Corticosteron, wie diese Substanz von Reichstein genannt wurde, fand man C_{21} H_{30} O_4. Es ist verwandt mit den Keimdrüsenhormonen und unterscheidet sich von dem Progesteron nur durch die Anlagerung von zwei OH-Gruppen. Ferner gewann Reichstein aus der Nebennierenrinde das Desoxycorticosteron, das sich von dem Progesteron nur durch eine Hydroxylgruppe unterscheidet. Zum Vergleich seien hier die drei Formel aufgeführt:

1



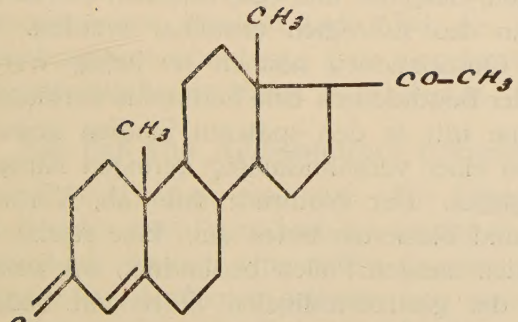
Corticosteron

2



Desoxycorticosteron

3



Progesteron

Die Wirkung des Desoxycorticosteron ist der des Corticosteron fast gleich. Das Progesteron ist aber am Ueberlebenstest bereits unwirksam.

Da es nunmehr auch gelungen ist, das Corticosteron synthetisch herzustellen, sind alle Schwierigkeiten, die sich früher bei den Organextrakten durch den schwankenden Gehalt an wirksamer Substanz ergaben, behoben. In mehreren Versuchen am Krankenbett ist von Thaddea und Sarkander die therapeutische Wirksamkeit des Desoxycorticosterons beim Morbus Addison objektiv bewiesen worden.

Im Jahre 1855 gab Addison seine Abhandlung über: „Die Erkrankung der Nebennieren und ihre Folgen" heraus. Danach entwickelt sich die Krankheit gewöhnlich im dritten oder vierten Decennium. Sie beginnt schleichend mit einer Adynamie und Apathie. Ferner treten Störungen des Magen-Darmkanals auf, Obstipationen mit Diarrhoen abwechselnd, Pigmentierungen der Haut und Schleimhäute. Unter zunehmender Kachexie oder stürmischen terminalen Erscheinungen tritt der Exitus ein. Die Sektion ergibt: Tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren.

Mit dieser Schilderung Addisons sind bereits alle wesentlichen Züge der Krankheit genannt. An weiteren Symptomen ist Schlaflosigkeit zu nennen. Depressionen wechseln mit abnormer Erregbarkeit ab. Ohnmachten, Gedächtnisschwäche und Schwindelanfälle ergänzen das Bild dieser Krankheit. Die Erscheinungen vonseiten des Magen-Darmkanals zeigen sich nicht nur in Obstipation und Diarrhoen, sondern häufig auch in Form von Erbrechen, Singultus und epigrastischen Schmerzen. Im Endstadium kann das Erbrechen unstillbar werden. Die Leibschmerzen und Obstipationen können so heftig werden daß die Spannung der Bauchdecken eine Peritonitis vortäuschen kann. Die Adynamie tritt in den späteren Stadien gewaltig hervor, ist aber von einer verhältnismäßig geringen Atrophie der Muskulatur begleitet. Der Blutdruck sinkt ab, Veränderungen im Blutbild und Blutserum treten auf. Eine starke Abmagerung wird in den meisten Fällen beobachtet, im wesentlichen wohl durch die gastrointestinalen Störungen bedingt. Oft wird auch ein Ausbleiben der Menstruation resp. ein Erlöschen der männlichen Potenz beobachtet. Ob diese mangelnde

Genitalfunktion durch die Kachexie oder durch Störungen im Gleichgewicht der innersekretorischen Drüsen hervorgerufen wird, ist noch nicht geklärt. Thaddea führt zwei Fälle an, bei denen durch Rindenextrakte eine deutliche Hebung der sexuellen Funktion erreicht wurde.

Der Verlauf der Addison'schen Erkrankung ist sehr mannigfaltig. Fälle, in denen die Zerstörung der Nebennieren durch Thrombosen oder Blutungen plötzlich eintritt, können in wenigen Tagen unter stürmischen Erscheinungen ad exitum führen. Bei diesen schnell ablaufenden Fällen fehlt die Pigmentierung ganz, da ihre Bildung längere Zeit in Anspruch nimmt. Auch die Adynamie kommt in so kurzer Zeit nicht zur Ausbildung.

Meist aber tritt die Krankheit in langsamer Entwicklung auf und zeigt mehrere Schübe. Dabei treten dann fast immer die klassischen Symptome der Addison'schen Erkrankung auf. Akut schwere Zustände, die als Addisonkrisen bezeichnet werden, wechseln mit Zeiten ab, in denen die cerebralen und intestinalen stürmischen Erscheinungen nachlassen und die Adynamie als das imponierendste Symptom neben der Pigmentierung das Krankheitsbild ausmachen.

Addison schon gab an, daß die Erkrankung meist im dritten bis vierten Decennium auftrete. Diese Beobachtung wurde von zahlreichen anderen Autoren bestätigt. Ueberaus selten aber ist die Erkrankung beim Kinde. In der Klinik Dr. Gillmeister in Berlin konnte ich nun einen Fall von Addison'scher Erkrankung beobachten, der nicht nur durch die Besonderheiten der Erscheinungen, sondern auch durch den frühen Beginn der Erkrankung interessant ist. Eine eingehende Beschreibung dieses Krankheitsfalles ist daher gerechtfertigt.

Ein Fall von Addison'scher Erkrankung beim Kinde.

Familienanamnese: Die Eltern sind beide gesund; auch unter ihren Vorfahren ist, soweit die Eltern es anzugeben vermögen, niemals eine solche Krankheit beobachtet worden. Es wurden vier Kinder geboren, von denen die beiden ältesten Kinder gesund sind. Das dritte Kind, ein Bruder des Patienten, soll eine Braunfärbung der Haut schon von Geburt an gehabt

haben, die von Jahr zu Jahr zunahm, bis das Kind mit vier Jahren an einer Diphtherie zugrunde ging. Die Erforschung der weiteren Familie ergab keine weiteren Erkrankungen an Addison. Auch sonstige Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen wurden in der Familie nicht beobachtet. Für eine frühzeitige Infektion mit Tuberkulose ergibt sich kein Anhalt, da die direkten Angehörigen des Patienten alle gesund sind und die Wohnverhältnisse als gut zu bezeichnen sind.

Anamnese des Kranken: Der Kranke wies nach der Geburt zunächst keine Besonderheiten auf. Er hatte die normale Größe eines ausgetragenen Kindes. Die Ernährung im Säuglingsalter war nur künstliche Ernährung mit artfremder Milch und Schleim. Obst und Gemüse wurden in ausreichendem Maße zugeführt. Das Kind entwickelte sich normal, wenn es auch immer etwas schwächlich blieb. Die ersten Zähne kamen vor Vollendung des ersten Lebensjahre szum Durchbruch. Laufen lernte das Kind mit 1½ Jahren. Auch sprechen lernte es zunächst ganz normal. Mit Beginn des vierten Lebensjahres begann die Braunfärbung des ganzen Körpers, die die Mutter als gleichartig mit der des verstorbenen Bruders bezeichnet. Außer dieser Hautveränderung zeigten sich aber zunächst keine weiteren Symptome. Das Kind machte in dieser Zeit die Masern durch, die aber ohne Komplikationen verliefen und auch keine Verschlechterung im Zustand der Addison-Erscheinungen brachte. Erst während der Schulzeit fiel auf, daß der Junge bedeutend schneller als die anderen Kinder ermüdete und deshalb an den gemeinsamen Spielen nicht teilnahm. Im 11. Lebensjahr verschlimmerte sich der Zustand erheblich. Die Mutter beobachtete damals auch das erstemal blauschwarze Flecken auf der Schleimhaut der Lippen und Wangen. Der Patient wurde darauf in die Kinderklinik der Charité aufgenommen. Dort wurde die Krankheit mit Rindenhormonpräparaten, Vitamin C und mit Kochsalzzufuhr bekämpft. Außer einer vorübergehenden Depigmentation und Beseitigung der Adynamie wurden aber keine weiteren Erfolge erreicht. Da die Erscheinungen in den nächsten Jahren noch weiter zunahmen und eine immer größere Schwäche auftrat, wurde der Patient im August 1938 in unsere

Klinik eingewiesen. Er war damals 14½ Jahre alt. Eine typische Addisonkrise war bisher nicht beobachtet worden und wurde auch später nicht beobachtet.

Status: 165 cm großer und 43 kg schwerer Junge in reduziertem Ernährungszustand. Dunkelbraune Färbung der Haut des ganzen Körpers, besonders an Handrücken, Unterbauch und Beinen. Die Mundschleimhaut ist im ganzen dunkler als beim normalen Menschen und weist bis fünfmarkstückgroße blauschwarze Flecken auf. Die Zunge ist nicht belegt, die Tonsillen weisen keinen krankhaften Befund auf. Herz, Lungen und sonstige innere Organe sind ohne Befund. Die Nierenlager sind beiderseits etwas druckempfindlich. Neurologisch ist nur ein leichter Horizontalnystagmus festzustellen. Reflexe normal auslösbar. Am Skelett als einziger krankhafter Befund eine geringe Skoliose der Brustwirbelsäule, die aber wohl im wesentlichen durch die Muskeladynamie bedingt ist. Die Genitalien sind normal entwickelt, beginnende Schambehaarung. Der Blutdruck beträgt 85/40 mm Hg., der Puls ist regelmäßig. Es besteht eine hochgradige Atonie der gesamten Muskulatur, sodaß Patient sich kaum auf den Beinen halten kann, und eine durch die Atonie der Schlund- und Zungenmuskulatur bedingte Art des Stotterns, die weitgehend von dem üblichen Silbenstottern abweicht, wie es sonst bei Stotterern beobachtet wird.

Als das hervorstechendste Sympton der Addison'schen Erkrankung ist wohl die allgemeine Muskelschwäche anzusehen. Diese Muskeladynamie ist nach Biedl ein Ausfallssymptom. Der Nachweis gelang an Tieren, bei denen die Nebennierenanteile anatomisch getrennt sind, so beim Torpedo, und sich deshalb leicht getrennt entfernen ließen. Auch Versuche an isolierten Muskeln, wie Thaddea sie beschreibt, zeigen eindrucksvoll den Einfluß der Nebennierenrindenhormone auf die Leistungsfähigkeit der Muskulatur. So fingen bereits ermüdete isolierte Muskeln bei Zufuhr von Nebennierenrindenextrakten erneut wieder an zu arbeiten.

Die Adynamie bei Addison-Kranken geht im allgemeinen weiter, als man sonst bei kachektischen Zuständen beobachtet. Daß dabei die Atrophie gering ist und in keinem Verhältnis zur Adynamie steht, habe ich schon vorher angeführt. Es

muß sich also vor allem, wie Thaddea u. a. nachweisen, um eine Veränderung im Glykogengehalt des Muskels handeln.

Bei dem hier beobachteten Fall von Addison'scher Erkrankung war bei der Aufnahme die allgemeine Schwäche sehr hochgradig. Der Patient konnte seine Beschäftigung als Laufbursche nicht ausüben, da er auch kleine Wegstrecken nicht bewältigen konnte. Die Körperhaltung war schlaff, die Schultern hingen nach vorn, der Rücken wurde nicht gestreckt. Der Patient mußte das Bett hüten, da er sich nicht auf den Beinen halten konnte. Die Druckkraft der Hände war nicht zu messen, da der Kraftmesser bei dem geringen Druck nicht ansprang.

Besonders eindrucksvoll war die Adynamie der Zungen-, Kopf- und Schlundmuskulatur, die sich in einer eigenartigen Form des Stotterns äußerte. Der Patient sprach kurze und häufig gebrauchte Worte glatt aus, so z. B. das Wort „gut" auf die Frage nach seinem Befinden. Sobald er aber anfing einen Satz oder längere Worte zu sprechen, beherrschte er seine Muskulatur nicht mehr, sodaß völlig falsche Zischtöne und Gurgellaute von ihm hervorgebracht wurden. Ließ man ihm die nötige Zeit zu jedem einzelnen Wort und ermahnte ihn zum langsamen Sprechen, so konnte er mit großen Pausen einzelne Worte leidlich gut wiederholen. Aber schon ein kurzer Satz ging über die Leistungsfähigkeit seiner Muskulatur, die offensichtlich schnell ermüdet war. Diese eigenartige Erscheinung ließ sich durch die Beseitigung der Adynamie durch Nebennierenrindenextrakte weitgehend ausgleichen. Der Patient war schon nach einigen Tagen intensiver Behandlung in der Lage, kurze Sätze langsam auszusprechen. Auch die übrige Muskulatur kräftigte sich schon nach kurzer Zeit. Nach 14 Tagen war es möglich, den Patienten auf der Station mit leichten Verrichtungen zu beschäftigen. Nach 3½ monatiger Behandlung mit dreimal wöchentlich 1 ccm Nebennierenrindenextrakt und täglich 1 ccm Cebion war in der Muskelkraft gegenüber normalen Jugendlichen bei kurzdauernder Beanspruchung kein wesentlicher Unterschied mehr festzustellen. Nur eine schnellere Ermüdung trat noch ein. Der Patient wurde dann noch fünf Monate ambulant behandelt mit wöchentlich 1 ccm Rindenextrakt und 1 ccm Cebion. Er konnte nach dieser Zeit eine

weite Bahnfahrt und den längeren Fußweg, etwa 1,5 km, in die Klinik ohne Beschwerden durchführen. Nach Angaben der Mutter arbeitete er in dieser Zeit den ganzen Tag im Hause und beschäftigte sich sogar mit Holzhacken

Wegen des frühen Beginns der Krankheit war es möglich, einmal den Einfluß des mangelnden Nebennierenrindenhormons auf Wachstum und geschlechtliche Entwickelung zu beobachten. Bekannt war bisher, daß Tumoren der Nebennieren eine geschlechtliche und geistige Frühreife zur Folge haben. Experimentell hat Thaddea an nebennierenlosen Tieren nachgewiesen, daß diese gegenüber normalen Tieren im Wachstum zurückblieben. Bei dem Patienten aber war ein Zurückbleiben im Wachstum nicht festzustellen. Er ist im Alter von 14 Jahren 165 cm groß. Damit hat er die für dieses Alter allgemein angegebene Durchschnittsgröße um 15 cm überschritten, kann also zu den Normalgewachsenen gerechnet werden. Auch das Körpergewicht war ausreichend. Er wog bei der Aufnahme in die Klinik 43 kg, was der Körpergröße wohl angemessen ist. Ob eine wesentliche Steigerung des Körpergewichts durch Zufuhr von Nebennierenextrakten möglich ist, wie experimentell an Tieren bewiesen und von Thaddea auch bei Addison-Kranken beobachtet wurde, ist in diesem Fall nicht unbedingt zu entscheiden. Es wurde von der Mutter bei der Aufnahme angegeben, daß in der letzten Zeit eine starke Gewichtsabnahme eingetreten sei. In der ersten Zeit des Klinikaufenthaltes — als noch keine Nebennierenrindenextrakte gegeben wurden —, um zunächst genaue Beobachtungen durchzuführen, wurde eine Gewichtsabnahme von 1 kg beobachtet. Dabei war der Appetit des Patienten noch schlecht. Nach Beginn der Therapie mit zunächst zweimal täglich 1 ccm Rindenextrakt trat eine Gewichtszunahme von 3½ kg in 4 Wochen ein. Es ist nur die Frage, wieweit der gebesserte Appetit und die gute Krankenhausverpflegung bei vieler Ruhe dafür verantwortlich gemacht werden muß. Solche Gewichtszunahmen werden ja bei vielen Kranken bei Ruhe und gebessertem Appetit beobachtet. Im weiteren Verlauf der Klinikbehandlung fand nämlich trotz weiterer, allerdings geringerer Verabfolgung von Nebennierenrindenextrakten keine Gewichtszunahme mehr statt.

Der Patient lief in dieser Zeit viel herum und betätigte sich auf der Station, sodaß die günstigen Voraussetzungen für eine Gewichtszunahme nicht mehr in dem Maße gegeben waren. Ich will deshalb die Frage der Beeinflussung des Körpergewichtes offen lassen. Die Tierexperimente und die klinischen Beobachtungen von Thaddea beweisen auch, daß im wesentlichen durch Zufuhr des Hormons ein weiterer Gewichtsverlust verhindert wird.

Die geschlechtliche Entwicklung des Patienten scheint durch die Erkrankung nicht gestört zu sein. Die Schambehaarung war dem Alter entsprechend ausgebildet. Es fanden sich Zeichen, daß der Junge gelegentlich masturbierte. Auch Erektionen wurden vom Krankenpfleger bei dem Jungen gesehen. So ergibt sich bis zum Schluß der Beobachtungszeit kein Anhalt für eine deutliche geschlechtliche Unterfunktion.

Die Beeinflussung der Körpertemperatur durch die Nebennierenrindenhormone ist vielfach erforscht und hat auch übereinstimmende Ergebnisse gezeitigt. So fanden Borchard, Bornstein u. a., daß bei Versuchstieren die Körpertemperatur nach Nebennierenentfernung einige Zeit ante exitum um 4—5 Grad unter die Normaltemperatur absank. Die Versuche von Thaddea zeigen gleichfalls bei den Versuchstieren ein Absinken der Temperatur und ein Zurückkehren zur Norm bei Zufuhr von Nebennierenrindenextrakten. Somit ist die Nebennierenrinde ein wesentliches Organ im Wärmehaushalt des Körpers.

Die Beobachtungen an Addison-Kranken bestätigen nun, wenn auch nicht so eindrucksvoll, die Versuchsergebnisse. Fast nie wird bei Addison-Kranken Fieber beobachtet, aber häufig Untertemperaturen. Die Versuche von R. Schmidt, durch Milchinjektionen Fieber bei Addison-Kranken zu erzeugen, brachten widersprechende Ergebnisse.

Bei dem Patienten war zunächst keine Untertemperatur festzustellen, aber eine fast gleichbleibende Temperatur im Verlaufe des Tages. Erst nach beginnender Hormontherapie trat eine größere Schwankungsbreite der Temperaturkurven ein. Einen Versuch aber stellte der Zufall an:

Der Patient bekam während der Beobachtungszeit eine Angina, und trotz seines jugendlichen Alters stieg die Temperatur

nur auf 37,6 Grad. Das entspricht in keiner Weise der Norm, sodaß offensichtlich die Fähigkeit zu Fiebern fehlte. Nur der Puls deutete auf die Infektion im Körper hin, der auf 110 Pulse pro Minute bei einer gleichzeitigen Temperatur von 37,2 Grad stieg.

Die Herabsetzung des Blutfarbstoffgehaltes, die Thomas Addison veranlaßte, die später nach ihm benannte Krankheit als eine Anaemie anzusehen, konnte ich auch in unserem Falle beobachten. Die Angaben von Thaddea zeigen gerade entgegengesetzte Ergebnisse. Ich fand bei 4½ Millionen Erythrocyten ein Hämoglobin von 70 %, was wohl schon als Anaemie zu werten ist. Diese Differenz kann aber durch die von O. Schilling beschriebene funktionell regenerative Erythrocytose bedingt sein, der später die von Addison gefundene Anaemie folgt. Falta weist im Handbuch für innere Medizin darauf hin, daß die Erythrocytenwerte zwar meistens normal, der Haemoglobingehalt aber zu niedrig ist. Die bei dem weißen Blutbild von Neußer, Bittdorf und Münzer beobachtete Leukopenie und Lymphocytose, sowie Eosinophilie fand ich auch bei unserem Falle bestätigt. Das Blutbild hatte folgende Zusammensetzung: 6 % Eosinophile, 5 % Stabkernige, 34 % Segmentkernige und 55 % Lymphocyten bei einer Gesamtzahl von 4900 Leukocyten. Die von Thaddea beobachteten hohen Leukocytenwerte in der Addisonkrise konnte ich nicht feststellen, da eine typische Addisonkrise bei dem Patienten niemals eintrat.

Die Beobachtung der Blutsenkung nach Westergreen hat bei den experimentellen Versuchen sowie bei den Addison-Kranken immer eine Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit vor der Hormontherapie bzw. nach der Extirpation der Nebennieren ergeben. Auch hier deckt sich das Ergebnis der Untersuchungen, die ich anstellen konnte, nicht mit dem anderer Autoren. Vor Einleitung der Hormontherapie fand ich bei dem Patienten eine Blutsenkung von 15 mm in der ersten und 33 mm in der zweiten Stunde. Nach durchgeführter intensiver Hormontherapie betrug die Senkungsgeschwindigkeit 15 mm in der 1. Stunde und 34 mm in der 2. Stunde nach Westergreen.

Thaddea führt die Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit auf die Bluteindickung und Erhöhung der Viskosität zurück, die er vor allem in der Addisonkrise beobachtete. Aber gerade diese Krise trat ja bei dem Patienten nicht ein, sodaß daraus die Differenz der Ergebnisse zu erklären wäre.

Neben der Adynamie ist das auffallendste Symptom der Addison'schen Erkrankung die pathologische bronzefarbene Pigmentierung der Haut und Schleimhäute. Vor allem die Pigmentflecke auf der Mundschleimhaut sind von diagnostischer Bedeutung. Durch die Pigmentierung, das dem Laien am meisten auffallende Symptom, ist es möglich, in dem beobachteten Falle den Beginn der Erkrankung festzulegen. Die Mutter gibt an, daß sie genau das Auftreten der Braunfärbung im 4. Lebensjahr ihres Kindes, vor allem im Gebiet des Unterbauches, sowie auf den Handrücken, beobachtet habe. Leider kann sie nicht angeben, wann die dunkle, fleckige Pigmentierung der Wangenschleimhaut und der Lippen begonnen hat. Bei der Aufnahme des Patienten war diese Pigmentierung enorm entwickelt. Sie fing aber bereits nach wenigen Injektionen von Nebennierenrindenhormon an erheblich abzublassen. Im Verlauf der Behandlung wurde die Pigmentierung, mit Ausnahme der Schleimhautpigmentierungen, soweit zum Abblassen gebracht, daß nur für den aufmerksam Beobachtenden diese überhaupt noch festzustellen war. Die Pigmentierung hielt sich am längsten, mit Ausnahme der Schleimhäute, am Hals und auf den Handrücken. Als Therapeutikum wurde am Anfang bewußt nur Nebennierenrindenextrakt und kein Vitamin C gegeben. Schon dabei trat eine deutliche Abblassung ein. Bei täglicher Zugabe von Vitamin C schritt dieser Prozeß erheblich schneller fort. Während der ambulanten Behandlung mit nur wöchentlich 1 ccm Rindenextrakt stellte sich bei völligem Entzug des medikamentösen Vitamin C eine leichte Verstärkung der Pigmentierung ein, die bei Zugabe von 3 ccm Cebion wieder verschwand. Wurde nur Vitamin C gegeben, so stellte sich nach kurzer Zeit eine deutliche Zunahme der Pigmentation ein. Demnach scheint der wesentliche Faktor zur Beseitigung der Pigmentation, wie Morawitz und Thaddea an-

nehmen, das Rindenhormon zu sein, während dem Vitamin C eine wesentlich unterstützende Rolle zuzuschreiben ist.

Mannigfaltig sind die Beobachtungen, die bei Addison-Kranken an Puls und Blutdruck gemacht wurden. Den von den meisten Autoren beobachteten niedrigen Blutdruck stellte ich auch bei dem Patienten zunächst fest. Bei der Aufnahme in die Klinik betrug der Blutdruck nach Riva Rocci 85/40 mm Hg.; 3 Wochen später, 14 Tage nach Beginn der Hormontherapie, konnte bereits ein Blutdruck von 90/60 mm gemessen werden. Weitere 4 Wochen später betrug dieser 100/75 mm und am Entlassungstag 105/75 mm. Während der ambulanten Behandlung änderte sich der Blutdruck nicht wesentlich. Es ist also die von Thaddea und anderen Autoren beobachtete blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenrindenhormone bei Addison-Kranken auch in diesem Falle bestätigt. Es handelt sich bei dem niedrigen Blutdruck scheinbar um eine Adynamie der Gefäßmuskulatur, die genau wie die Adynamie der übrigen Muskulatur bei Hormonzufuhr sich beheben läßt. An der Pulsfrequenz, sowie der Pulsfüllung waren keine Besonderheiten zu beobachten.

Bei den meisten Addison-Kranken treten schon frühzeitig Störungen vonseiten des Magen-Darmkanals auf. An subjektiven Symptomen war bei unserem Patienten in dieser Hinsicht anamnestisch nur ein schlechter Appetit zu vermerken. Der Stuhlgang war regelmäßig, der Stuhl geformt und normal braun gefärbt. Das Auftreten von Obstipationen oder Durchfall war nicht zu beobachten. Das Probefrühstück nach Boas-Ewald ergab einen Säurewert an freier H Cl 9 und Gesamtsäure 23. Die Gesamtmenge des ausgeheberten Mageninhalts betrug 100 ccm bei 30 ccm Bodensatz. Es lag also lediglich eine geringe digestive Supersekretion vor. Da mikroskopisch auch Schleim festzustellen war, scheint auch eine leichte Entzündung der Magenschleimhaut vorgelegen zu haben. Wenn die Säurewerte auch verhältnismäßig niedrig sind, so war doch nicht die von Thaddea in den meisten Fällen beobachtete Anacidität festzustellen. Im ganzen zeigt sich gerade an dem Fehlen des klassischen Symptoms der Störungen vonseiten des Magen-Darmkanals, daß dieser Fall von Addison-

scher Erkrankung doch wesentlich von den Fällen, die im späteren Alter beobachtet werden, abweicht.

Durch die Abhängigkeit der innersekretorischen Drüsen voneinander und die zum Teil gegenseitige Aktivierung ist es nicht verwunderlich, daß auch die Stoffwechselvorgänge, die im wesentlichen von anderen innersekretorischen Drüsen beeinflußt werden, sich bei Ausfall des Nebennierenrindenhormons pathologisch verändern. So fand ich bei dem Patienten bei der Aufnahme einen Nüchternblutzuckerspiegel von 54 mg %. Dieser bedenklich niedrige Wert stieg schon nach kurzer Hormontherapie auf 77 mg %; 3 Wochen nach Beginn der Hormontherapie stellte ich den Wert von 90 mg % fest, um bei der Entlassung, also drei Monate nach Beginn der Therapie, den normalen Blutzuckerwert von 104 mg % zu messen. Diese Beobachtungsergebnisse stimmen auch mit denen von Zondek, Porges, Rowntree u. a. überein.

Für die Störungen im Mineralstoffwechsel des Körpers fand ich bei dem Patienten abnorm niedrige Werte. So betrug der Kochsalzspiegel im Serum vor Beginn der Behandlung nur 287 mg %. Aus diesem Grunde wurde sofort eine Hilfstherapie durch täglich 10 g Kochsalz zusätzlich zu den in der Nahrung gereichten Kochsalzmengen eingeleitet. Dadurch war der Kochsalzspiegel drei Wochen nach Einleitung der Hormontherapie auf 584 mg % angestiegen. Auf dieser Höhe hielt sich der Kochsalzspiegel während der ganzen übrigen Zeit der Behandlung, jedoch mußte die Hilfstherapie auch während der ganzen Zeit der ambulanten Behandlung beibehalten werden. Ein vorübergehendes Absetzen brachte auch nach kurzer Zeit ein Absinken des Kochsalzspiegels im Blut.

Die Untersuchung des Grundumsatzes bei Addison-Kranken hat bei Thaddea keine einheitlichen Werte ergeben. Auch Falta kann im Handbuch für Innere Medizin nur auf widersprechende Versuchsergebnisse hinweisen. Der von einigen Autoren beobachtete niedrige Grundumsatz, den Thaddea auf die bei Morbus Addison vorhandene Kachexie zurückführt, zeigte sich auch bei dem beobachteten Fall. Der Grundumsatz hatte eine Abweichung von minus 11,9 % vom Standardwert. Dieses Ergeb-

nis ist nur als Ergänzung zu allen bisherigen Beobachtungen anderer Autoren zu werten. Praktisch ist die Beobachtung des Grundumsatzes für die Prognose, wie Thaddea zeigt, beim Morbus Addison ohne Wert.

An neurologischen Symptomen fand ich lediglich einen leichten horizontalen Nystagmus beim Blick in die seitlichen Endstellungen. Psychisch aber erwies sich der Patient als sehr labil. Er war leicht zum Weinen geneigt, zeigte Erregung und Angstgefühl vor allen Untersuchungen, war reizbar und änderte seine Wünsche fast dauernd. So wollte er fast täglich wechselnd entlassen oder in der Klinik behandelt werden. Ausgesprochene Psychosen konnte ich bei ihm nicht beobachten. Auch die beobachteten Symptome besserten sich merklich unter der Therapie mit Nebennierenrindenhormon.

Dieser Fall von Addison'scher Erkrankung weicht also in vielen Symptomen von der sonst üblichen Form der Erkrankung ab. Schon der frühe Beginn kennzeichnet ihn als einen Ausnahmefall, und es sind bisher nur wenige Fälle mit einem so frühen Beginn der Erkrankung bekannt. Hinzu kommt die langsame Entwicklung des Krankheitsbildes. Ob in diesem Falle sogar eine erbliche Minderwertigkeit der Nebennierenrinde vorliegt, ist mit Sicherheit nicht zu sagen, ist aber auf Grund der Anamnese möglich. Es liegt jedenfalls eine langsame Zerstörung der Nebennieren vor, da die ersten Symptome der Erkrankuug sich im 4. Lebensjahr zeigten und eine klinische Behandlung das erstemal erst im 11. Lebensjahr des Patienten nötig wurde.

Die zu den klassischen Symptomen gehörende Krise, in der auch die schweren Magen-Darmstörungen auftreten, trat bisher überhaupt noch nicht auf. Wahrscheinlich aber sind die Fälle von geringer oder sich langsam entwickelnder Nebennierenrinden-Insuffizienz viel häufiger, als bisher angenommen wurde. Annes Dias weist in einer neueren Arbeit darauf hin, daß zahlreiche Fälle von postoperativem Exitus auf einem Versagen des Nebennierenrindenapparates beruhen. Die Nebennierenrinde scheint bei einigen Menschen, vielleicht durch Vererbung, nicht die volle Leistungskraft zu haben, und diese sind für die Addison'sche Erkrankung empfänglich. Bei diesen Menschen

wird sie unerkannt bleiben, bis eines Tages durch ein Trauma irgendwelcher Art die Erkrankung zum Ausbruch kommt. Im jugendlichen Alter infolge der größeren Regenerationskraft des Körpers langsam, so wie im hier beschriebenen Fall, im Alter aber schneller, bis zu den stürmischen Erscheinungen, wie wir sie in der Addison-Krise sehen, sich steigernd.

Die Prognose aber ist nicht zweifelhaft. Die Nebennierenrindenhormone, seien es synthetische, seien es Organextrakte — es wurden bei dem beschriebenen Fall nur solche, und zwar Pancortex verwandt — können wohl eine vorübergehende Besserung erzielen. Eine Aktivierung von accessorischen Nebennieren ist dadurch wohl auch möglich. Aber schon ein kleines Trauma wird ein neues Aufflackern der Erkrankung bringen. Leider war es mir nicht vergönnt, meine Beobachtungen an diesem Fall fortzusetzen, da ich mit Kriegsbeginn zum Heere einberufen wurde.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschließen, ohne Herrn Dr. Gillmeister für die freundliche Anleitung bei den Untersuchungen und für die Zuweisung des Falles, sowie Herrn Dr. Thaddea für die zahlreichen Hinweise bei der Auswertung des Materials zu danken.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Addison'scher Erkrankung bei einem Kinde berichtet, der über längere Zeit beobachtet und behandelt wurde. Dabei zeigt sich, daß die Erkrankung beim Kinde in wesentlichen Symptomen von der klassischen Form abweicht. Eine erbliche Minderwertigkeit der Nebennierenrinde erscheint als Grundlage der Erkrankung als wahrscheinlich.

Literatur.

1. **Addison, Th.** On the constitutional and local effects of disense of the suprarenal bodies. London 1855.
2. **Biedl, A.** Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916.
5. **Bittdorf, A.** Die Pathologie der Nebennieren und des Morb. Addison. Jena 1908.
4. **Borchardt, W.** Arch. f. exper. Path. 137 S. 45. 1928.
5. **Borchardt, W.** Klin. Wschr. S. 1507. 1928.
6. **Bornstein, A: u. K. Holm.** Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bl. 37 S. 1. 1923.
7. **Falta, W.** Handbuch d. Inneren Med. Bd. 4 Berlin 1927.
8. **Henle, J.** Allgemeine Anatomie. Leipzig 1841.
9. **Kaufmann, E.** Spez. path. Anatom. Leipzig 1922.
10. **Morawitz, P.** Klin. Wschr. S. 324. 1934.
11. **Münzer, E.** Z. exper. Path. u. Therap. 16 S. 281. (1914).
12. **Porges, O.** Z. klin. Med. 69 S. 341 (1910).
13. **Reichstein, T.** Erg. Vitamin u. Hormonforsch. 1. S. 334. 1938.
14. **Schilling, V.** Das Blutbild. Jena 1933.
15. **Schmidt, R.** Klin. Wschr. S. 464. 1932.
16. **Thaddea, S.** Med. Klin. H. 2/3. 1936.
17. **Thaddea, S.** Dtsch. med. Wschr. Nr. 28 u. 29. 1936.
18. **Thaddea, S.** Klin. Wschr. S. 295. 1935.
19. **Thaddea, S.** Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936.
20. **Thaddea, S.** Erg. inn. Med. 54. S. 753. 1938.
21. **Thaddea, S. u. Sarkander, H.** Zeitschr. klin. Med. 136. S. 267. (1939).
22. **Zondek, H.** Die Krankheiten d. endokrinen Drüsen. Berlin 1926.

Lebenslauf.

Als drittes Kind des Reg.-Baumeisters Paul Wrede und seiner Ehefrau Hella, geb. Blau wurde ich am 7. August 1911 in Berlin-Dahlem geboren.

Nach Besuch der Vorschule kam ich Ostern 1921 auf das staatl. Kaiserin-Augusta-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg und bestand Ostern 1931 das Abitur.

Nachdem ich zunächst ein Semester Theologie studiert hatte, begann ich im Herbst 1931 meine medizinischen Studien. Im Juli 1934 bestand ich mein Physikum in Berlin und unterbrach darauf das Studium, um freiwillig ein Jahr mit der Waffe zu dienen. Nach Abschluß dieses Jahres studierte ich weiter in Berlin und bestand am 5. August 1938 dort mein Staatsexamen mit dem Prädikat „Sehr gut". Meine Medizinalpraktikantenzeit absolvierte ich in der Klinik Dr. Gillmeister in Berlin.

Am 5. August 1939 erhielt ich die Bestallung als Arzt, die für meine freiwillige Dienstzeit aut den 5. Februar 1939 vordatiert wurde. Am 28. August 1939 wurde ich als Truppenarzt einberufen., habe am Feldzug in Polen teilgenommen und stehe jetzt an der Westfront.